

Csak öltés és töltés, vagy több? A perioperatív véralvadás klinikai élettana I.

Babik B.

Közlésre érkezett:

Levelező szerző: Dr. Babik Barna

Szegedi Tudományegyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

6720 Szeged, Semmelweis u. 6.

email: babikbarna@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS: A haemostasis összetett szabályozó rendszerét az endothel, illetve a máj és csontvelő által termelt vérlemezkék és a vérplazma megfelelő alvadás aktív tényezői alkotják. A disszeminált rendszer tartja fenn a vér folyékony halmazállapotát, az érfal sérülése esetén biztosítja az érfal ideiglenes folytonosságát és a keringő vérvolumen, az érfal integritásának helyreállítása után részt vesz az alvadék eltávolításában. Az összetett, és összetett szabályozású élettani haemostasis párhuzamosan és sorosan kapcsolt, aggregációs-antiaggregációs, koagulációs-antikoagulációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus folyamatok dinamikus egyensúlyi állapotának felel meg. A haemostasis élettani sajátosságainak ismeretével érthetjük meg a különböző veleszületett és szerzett véralvadási elváltozásokat. Az egyszerv-elégtelenség egyszeres, stabil defektusainak ismerete különösen fontossá válik perioperatív körülmények között, amikor a haemostasis elváltozásai többszerv-elégtelenség keretei között, többszörös defektusként, gyorsan változó klinikai képet alkotva jelenhetnek meg, egyébként gyógyítható alapbetegség mellett veszélyeztetve a beteg életét.

KULCSSZAVAK: haemostasis, élettan, endothel, thrombocyt, aggregáció, koaguláció, fibrinolysis

**Is there more to the future than suture?
Physiology of the haemostasis from the
clinical point of view I.**

Babik Barna

ABSTRACT: The compound system of the haemostasis is composed of three constituents; the endothel, thrombocytes and relevant plasma factors, the latter provided by the liver and the bone marrow. The disseminated system keeps the blood in a fluid state, closes off damaged blood vessels, and removes clots after restoration of vascular integrity. The complex and multiple regulated haemostasis represents a dynamic balance between the aggregational-antiaggregational, coagulational-anticoagulational and fibrinolytic-antifibrinolytic processes. The clinician is able to understand the different congenital and/or acquired haemostatic disorders only with the physiological and pathophysiological knowledge of the haemostatic system. This is particularly important in the perioperative period, when the disturbances of the haemostasis may appear in a clinical setting of multiple organ failure, as a fast changing and life threatening multiple defects.

KEYWORDS: haemostasis, physiology, endothel, platelet, aggregation, coagulation, fibrinolysis

Definíció

Élettani körülmények között a haemostasis szabályozó rendszere fenntartja a vér folyékony halmazállapotát, és megelőz spontán vérzéseket. Az érfal sérülése esetén („élettani kórélettan”) a haemostasis lokális alvadék létrehozásával egyszerre biztosítja az érfal ideiglenes folytonosságát és a keringő vérvolumen, valamint az érfal integritásának ideiglenes helyreállítása után részt vesz az alvadék eltávolításában, a lokális áramlás helyreállításában. Az élettani haemostasis biokémiai szempontból az endothel, a vérlemezkék és a vérplazma által szabályozott, és áramlástani jellemzők által befolyásolt több száz enzimfolyamat kvalitatív és kvantitatív egyensúlyának eredménye: végbemegy-e egy-egy enzimátikus lépés, mikor, meddig, milyen gyorsan, térben milyen

kiterjedéssel. A haemostasis élettani szempontból aggregációs-antiaggregációs, koagulációs-antikoagulációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus folyamatok egyensúlyi állapotának felel meg. Klinikai nézőpontból összegezve a prothrombotikus irányú aggregációs, koagulációs és antifibrinolyticus folyamatok, valamint az antithrombotikus irányú antiaggregációs, antikoagulációs és fibrinolyticus folyamatok élettani körülmények között egy adott pillanatban, egy adott érpálya szakaszon (szervben) kiegyenlítik egymást. A haemostaticus folyamatok időben párhuzamosan (pl. aggregáció és koaguláció), vagy szekvenciálisan (pl. koaguláció és fibrinolysis) zajlanak, illetve térben lokalizálva (pl. aggregáció és koaguláció), vagy disszemináltan (pl. koaguláció és antikoaguláció) mennek végbe.

Történet

A véralvadékokat képző fibrin fogalma Platónról származik. A vérlemezkéket 1865-ben fedezték fel (1), 1872-ben feltételezték, hogy ezeket valami aktiválja az alvadás folyamán. Morawitz 1905-ben négy-paraméteres alvadási modellt alkotott (2), mely a fibrinogént, prothrombint, thromboplastint, és a kalcium-ionokat foglalta magába, innen származik vérplazma I-IV alvadási faktorainak számozása. Az 1950-s években izolálták az V-, VII-, VIII-, IX-, X-faktorokat. Két, egymástól független kutató csoport 1964-ben ismertette a lényegében azonos „waterfall”-, és „cascade” modellt. (Bár az egyik közleményt a Science '64 elején még elutasította, majd az év folyamán lényegében változatlan formában végül elfogadta, és közben megjelent a Nature-ben a másik, szinte azonos közlemény (3)...) Ezek a modellek ugyan a haemostasis fogalmát alvadásra, és az alvadást plazma-faktorokra szűkítették, de faktorbetegségek okozta véralvadási betegségek esetén már a klinikumban is használható segítséget jelentettek (4,5). Az 1992-ben megjelent „cell-based model” szerint a sejtmembránhoz kötött véralvadási folyamat lokalizált, többszörösen kontrollált, összetett biológiai amplifikációs rendszer működésének eredménye. A cell-based modell értelmében az élettani haemostasis az aggregációs-antiaggregációs, koagulációs-antikoagulációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus folyamatok pillanatnyi és helyi egyensúlyának eredménye (6,7). Napjainkban a cell-based modell in vivo és in situ alkalmazása a haemostasis szerv-specifikus sajátosságainak, és az egyéb folyamatokkal (pl. gyulladás, arteriosclerosis, immunitás, tumorok) való kapcsolatainak tanulmányozását is lehetővé teszi (8-14,1,15).

Nevezéktan

A véralvadásban használatos a primer, szekunder és terciér haemostasis fogalma. A primer a thrombocyták aggregációját, a szekunder a plazma alvadási faktorok által képviselt koagulációs folyamatokat, a terciér az alvadék oldódását, tehát a fibrinolysist jelenti (7,16). Ez az elnevezés szekvenciális kapcsolatokra utal, ami részben igaz (pl. kis, pontszerű vérzések megállításához a thrombocytá dugó elégséges, vagy érvényes nagyobb vérzéseknel az aktivált thrombocytá – thrombin-robbanás vonatkozásában, esetleg a fibrinképződés – fibrinolysis kapcsolatában), de félrevezető lehet a haemostasis egészének funkcionális megértésében: az élettani haemostasis sok, egymást segítő vagy éppen egymást ellensúlyozó, többé-kevésbé egyidejű aggregációs-antiaggregációs,

koagulációs-antikoagulációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus folyamatok egyensúlyából következik.

A haemostasis működése

I. Az endothel

Az endothel (17) az erek és nyirokerek belső felületét képezi, 0,3 μm vastag, felülete $\sim 350 \text{ m}^2$, (vö.: bőr: $\sim 2 \text{ m}^2$, tüdő: $\sim 70 \text{ m}^2$), (18) sima, nem thrombogen. Lumináris felületét 0,03 μm vastagságban negatív elektromos töltésű, proteoglycan molekulákból felépülő glycocalyx borítja be (mint régen a házak tetejét a TV antennák). A glycocalyx transzmembrán molekulái az endothel sejt (EC) cytoskeleton vázához kapcsolódnak, képesek intracelluláris szignállá transzformálni a sejtfelületi shear stresszt (19). A glycocalyx molekuláihoz más nagy molekulák és enzimek kapcsolódnak pl. antithrombin (AT, régebben antithrombin III, ATIII). A glycocalyx, és a hozzákapcsolódó molekulák az EC felületén 0,5-1 μm vastagságú réteget alkotnak (endothelial surface layer, ESL) (20), lelassítják a plazma áramlását (mint a folyó vizét a partjánál beleérő növényzet). Ez az EC-t határoló plazma kompartment az immobilis plazma frakció, és összetételében különbözik a nagyvénából laborvizsgálatra vett plazma frakciótól. Összehasonlításként tehát: az EC, a glycocalyx, és az ESL vastagsága, illetve a capillaris átmérője rendre 0,3-, 0,03-, 0,5-1-, illetve 6-8 μm . Az endothel anatómiai szempontból szövetként definiálható, élettani nézőpontból szervként határozható meg, hiszen – részben érpálya-, illetve szerv specifikus módon – sokféle összetett feladat ellátásában vesz részt dinamikus módon (véralvadás, immunfeladatok, transzportfolyamatok, gyulladásos válasz, angiogenezis) (21-23,12). Kóros működése jól meghatározható kórélettani és klinikai folyamatokat indít el, farmakológiai nézőpontból külön kompartmente(ke)t jelent meg.

Az endothel a haemostasis kialakításában a fiziológiai és a kóros körülményekhez adaptálódva, mind a thrombocytákat, mind a plazma alvadásaktív tényezőit modulálja, tehát aggregációs-antiaggregációs, koagulációs-antikoagulációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus folyamatokat egyaránt képes támogatni. Élettani körülmények között az endothel által facilitált haemostasis egyensúly antiaggregációs, antikoagulációs, és fibrinolyticus túlsúlyú. Sebzéshez társuló vérzésben („kórélettani élettan”) először helyben aggregációs, koagulációs, antifibrinolyticus tendenciákat, a sérüléstől távol antikoagulációs folyamatokat segít szimultán módon, ezt később, erősödő lokális fibrinolyticus aktivitás megjelenése egészíti ki.

Az endothel potenciális aggregációs tulajdonságai

- A von Willebrandt faktor (vWF) az emberi plazmában található legnagyobb molekula, multimer glycoprotein, enzimatisz tulajdonságokkal nem rendelkezik, termelése, secretiója, hatása – mind másként – de kettős (24). Az endothelsejt (EC) mellett a thrombocyta is termelik, előbbi a Weibel-Palade testben, utóbbiak az α -granulákban tárolják. A vWF basalis secretióval lassan, egyenletesen kerül a keringésbe, histamin, bradykinin, thrombin, epinephrin hatására viszont percekben belül lökésszerűen nagy mennyiség juthat a vérbe. A vWF egyik funkciója, hogy a VIII-faktort inaktív formában hordozza, és egyben védi a protease-któl, a thrombin hasítja le róla az alvadás során saját propagációja érdekében. A vWF másik funkciója a thrombocyta adhézio biztosítása. A vWF érsérülés esetén a szabaddá váló collagenhez kötődik, mely normálisan subendotheliálisan helyezkedik el, az ér intima rétegének részét képezve. A lokálisan már rögzült vWF-ra a még áramló vér nagy nyíró erőt gyakorol, ennek következtében strukturális változáson esik át: a hatalmas méretű, de gomolyagszerűen kompakt vWF molekula széthajtodik, 2-3 mm (!) hosszú lesz (25-27) (ultra large von Willebrandt Faktor, ULvWF). Az ULvWF az A1 domain-je révén kapcsolódni képes thrombocyta glycoprotein- (GP) Ib-V-IX receptorához (korábban GP-Ib receptor). Sőt, akár egyszerre többhöz is, természetes hídként biztosítva ezzel a thrombocyta adhézioját (28,29) (lásd lejjebb). Nagy shear stressz felélphet arteriosclerosisban, stentek jelenlétében is, ami érsérülés nélkül az összehajtogatott, inaktív vWF széttékeredéséhez (unfolding), azaz aktiválódásához vezethet, thrombocyta adhézio, majd aktivációt és aggregációt vonva maga után.
- A sérült EC-ből (vörösvérsejtből, thrombocytából is) ADP kerül az extracelluláris térbe, mely a thrombocyta aktiváció jelentős járulékos tényezője (30).
- Részt vesz a thrombospondin képzésében, ami a thrombocyták GP-IIb/IIIa receptor (másodlagos) ligandjaként aggregációt fokoz. Az integrinek közé tartozó GP-IIb/IIIa receptort α IIb β 3 receptornak is jelölik, de a klinikumban elterjedt blokkolói miatt ebben a munkában az előző nevet használjuk (31,29,1).

Az endothel antiaggregációs tulajdonságai

- Az EC prostacyclint (prostaglandin I_2 , PGI_2) termel, mely a thrombocyta G-proteinhez kötött receptorához kapcsolódik, ez a vérlemezke adenylil-cyclase-t aktiválja, így a thrombocyta intracelluláris cAMP szintet növeli, ez gátolja a thrombocyta aktivációt, és rövid vasodilatációt okoz (32).

- Az EC nitrogén-monoxidot (NO) is termel, mely szintén a thrombocyta G-proteinhez kötött receptorán hat, és vérlemezke guanylil-cyclase-t aktiválja, tehát a thrombocyta cGMP szintjének növelésével akadályozza a vérlemezkek aktiválódását, illetve vasodilatációt is okoz (33).
- Az EC normálisan ecto-ADP-ázt termel, mely az aktiválódó vérlemezkékből kikerülő (inside-out signaling) thrombocyta stimuláló ADP-t gyorsan adenosinra bontja (34).
- A metalloproteinase ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) enzimet a máj csillag sejtek (35), a vese podocyta (36) és az endothel (37) is termeli. Az endothelhez kapcsolódik, és percek alatt képes kis darabokra vágni a széthajtogatott vWF-t (38). Jelentősége az arteriosclerosis, lokális artériás szűkületek thromboticus okklúziójának megelőzésében nagy.
- A metalloproteinase ADAMTS-18 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 18) enzimet az endothel termeli. Thrombin serkenti a termelését és aktiválja. Szerepe a thrombus clearance-ben van: összezsugorított thrombocyta dugót oxidatív fragmentációval rombolja szét (39) (funkcionálisan a fibrinolytisre emlékeztet).

Az endothel potenciális koagulációs tulajdonságai

- A szöveti faktort (tissue factor, TF, thromboplastin, III-faktor) minden subendothelialis sejt hordozza a felületén, különösen az ér média rétegének sima izomsejtei és fibroblastjai. A TF 47 kD súlyú integrált transzmembrán fehérje, melynek az intracelluláris régiója biztosítja az alvadási folyamat helyhez kötöttségét, az extracelluláris domain VIIa-faktor receptornak tekinthető (40). A TF normálisan tehát csak az endothel folytonosságának megszakadása esetén kerülhet kapcsolatba a vérrel. Ritkábban, Gram-negatív baktérium endotoxinok, vagy hypoxia hatására az endothel, vagy a monocyták generálisan, vagy a gyulladásnak, pangásos hypoxiának megfelelően, lokálisan szekreálhatják, esetleg thrombocyta vagy leukocyta eredetű micropartikulumok hordozhatják (blood-borne TF), melynek jelentősége a sepsisben, stasisban van (41,40,1).

Az endothel antikoagulációs tulajdonságai

- Sima, nem thrombogen, felületét glycocalyx borítja (36). Mivel a thrombocyta felületén is található negatív töltésű glycocalyx, az intakt endothel és a nem aktiválódott thrombocyta taszítja egymást, így az adhéziónak élettani körülmények között nemcsak nincsenek meg a feltételei, de fizikai akadályai is vannak.

- A tissue factor pathway inhibitor (TFPI) a TF által indított alvadást modulálja, főként a kapillarisok endothelje és a máj termeli. A TFPI nagy része az ép endothelhez kötődik, kisebb hányada a plazmában kering, félétideje 1-2 óra. A TFPI kapcsolódik a Xa-faktorhoz, és Xa-faktor dependens, pozitív feed-back módon kötődik a VIIa-faktorhoz, mindkettőt gátolva. A cirkuláló, vagy az ép endothelhez kötött TFPI tehát [TFPI-Xa-faktor] és [TFPI-VIIa-faktor-TF] komplexek létrehozásával akadályozza, hogy a kis mennyiségben véráramba elmosódó VIIa-faktor és Xa-faktor a sebzéstől távol, már a sérülésmentes endothel mellett elindítsák a véralvadást (42).
- A thrombomodulin (TM) az EC integrált membránfehérjéje, mely a thrombin indukált protein C aktiválás kofaktora. Thrombin hatására a TM expressziója három nagyságrenddel megnő. Az EC felszínén található TM-hoz kapcsolódik a keringésbe került, tehát potenciális intravascularis koagulációs veszélyt hordozó thrombin, ez aktiválja a protein C-t (PCa), mely az endothel sejt felszínén lévő protein C receptorhoz (PCR) kapcsolódik. A PCa protein S (PS) jelenlétében hasítja a Va-faktort, és a VIIIa-faktort. A sérüléstől távol, az ép endothel felületén kialakult (TM-thrombin-PCR-PCa) négyes komplex révén a keringésbe került thrombin, az Va- és VIIIa-faktor inaktiválódik (43,36).
- A proteoglycan heparant az EC szekernálja, mely a felületén található heparin receptorhoz kapcsolódik, a glycocalyxba beágyazódva. A máj által szekernált antithrombin gátolja a thrombint, Xa-faktort, és a IXa-faktort. Ezt a gátlást heparan sokszorosára felerősíti az EC felszínén (heparan-AT-thrombin/Xa-faktor/IXa-faktor) hármas komplex formájában. A cél szintén a sérülés-alvadékképződés helyétől távolra került thrombin, vagy Xa-faktor, IXa-faktor eltávolítása a microcirculációból (43,36).

Az endothel fibrinolyticus tulajdonságai

- Az EC szöveti plasminogen aktivátort (t-PA) szintetizál. A t-PA az endothel sejtekből részben folyamatosan kerül a vérbe, ezt a keringő frakciót a máj kiszűri, fél-életidő 10-15 perc. (Ezért kell a tranexamsavat infúziós pumpán folyamatosan adagolni.) A t-PA sérülés-közeléi lokális, regionális endothel sejtekből thrombin hatására lökészerűen is bekerülhet a vérbe, a plasminogén aktivátor-1-el (PAI-1) kialakult egyensúlyi helyzet lokálisan az előbbi javára tolódik el. A vérben keringő plasminogen a sérülésnél képződő fibrin lizin-oldalláncához kötődik, és t-PA hatására – helyben – plasminná alakul, ez tovább erősíti a t-PA szintézisét. A bolus-szerű t-PA kibocsátás lokális jellege tehát két módon is biztosított: thrombin és a t-PA pozitív feed-back révén (44).
- Az EC nem folyamatosan, hanem gyulladásos mediátorok hatására urokinase plasminogen aktivátort (u-PA) is képes szintetizálni. Ennek fibrinolitikus hatása az EC által expresszált felszíni receptorhoz kötött (UPAR). Az u-PA az angiogenezisben, sejt migrációban is fontos szerepet tölt be (45).

Az endothel antifibrinolyticus tulajdonságai

- Az EC t-PA-t és u-PA-t egyaránt gátló plasminogen aktivátor inhibitor-1-t (PAI-1) termel, hogy a t-PA és u-PA hatásokat egyensúlyban tartsa. A PAI-1 akut fázis fehérje, vérszintje a különböző szervezetet ért stresszhatások után nő. Plasminogen aktivátor inhibitor-2-t (PAI-2) csak a placenta endothel termeli terhesség során (46).

II. A thrombocyták

A thrombocyták (47) 2-5 μm átmérőjű, sejtmag nélküli, biconvex alakú véralkotó alakos elemek. Naponta 1011 (!) thrombocyta képződik a csontvelőben megakaryocytaból, élettartamuk 7-10 nap. Ha nem szekvesztrálódnak funkcionálisan vérzés és/vagy gyulladás helyszínén, akkor életciklusuk végén a máj és a lép macrophagjai eliminálják őket. Egy adott időben meglévő thrombocyták 2/3-a a vérben, 1/3-a a lépben van. A vérben koncentrációjuk 150-400 ezer / mm^3 (μl), másképp: 1012 darab thrombocyta $\sim 350 \text{ m}^2$ endothel össz-felszín (~ 300 millió/ m^2) közvetlen közelében áramlik folyamatosan – normális esetben adhézió, aktiváció és aggregáció nélkül. Ebben az EC-nek van kulcsszerepe az antiaggregációs és (másodlagosan) az antikoagulációs tulajdonságai révén (ld. előbb) (1).

- A thrombocyták felületét is glycocalyx borítja be: a 20-30 nm vastag oligo- és polysaccharidból, valamint abszorbeált fehérjéből (pl. fibrinogen) álló réteg negatív töltésű, fiziológias viszonyok mellett ez is akadályozza a szintén negatív töltésű endothellel (és a többi alakos elemmel) a kölcsönhatást, egyben szükségesé teszi az adhézió apparátusát.
- Sejtmembránja lényegében nem különbözik a normál biológiai membránoktól. Egyedülállóan fontos sajátossága viszont, hogy a thrombocyta aktiválása esetén anionos, negatív töltésű phospholipid, a phosphatidil-serin (Ph-S) kerül a felszínére. A Ph-S a plazma két legfontosabb alvadási faktor komplexének („tenase” és „prothrombinase” komplexek) enzimatisz folyamatait több nagyságrenddel képes felgyorsítani, erős katalitikus felszínként szolgálva az alvadási faktorok aktiválódásához.

- A thrombocyta membránjában sok és sokféle receptor található. A haemostasisban szerepet játszó receptorok egy része a thrombocyta egész életciklusán át, inaktív formájukban keringve is funkcionál, „készenlétben áll”, (pl. GP-Ib-V-IX-, vagy a GP-VI receptor), egy részük csak az aktivációt követően kerül a membrán felszínére és válik működőképpé (pl. GP-IIb/IIIa receptor) (1. táblázat) (30).
- A vérlemezke plazmájában különböző szekretoros granulumok találhatók. Az α -granulumokban (számuk 10-szer nagyobb, mint a dense granulumoké) (48) thrombocyta adhézióhoz szükséges elemeket (vWF, thrombospondin, fibronectin), valamint plazma koaguláns- (fibrinogen, V-faktor, XIII-faktor, XI-faktor, nagy molekulású kininogen), antikoaguláns- (α_2 -macroglobulin), fibrinolyticus- (plasminogen), és antifibrinolyticus- (α_2 -antiplasmin, PAI-1) komponenseket tartalmaznak. Az α -granulumok tárolják a prokoaguláns thrombocyta 4-faktort (PF4) is, mely heparan/heparin hatására kikerül a granulumból, és neutralizálja a heparint. A dense granulumokban főként az aktiváció intracelluláris szignáljaként, valamint az aggregációs alakváltozáshoz fontos Ca^{2+} , valamint az aggregáció folyamatának további erősítéséhez szükséges ATP, ADP, Ca^{2+} , serotonin található (14).
- A thrombocyta plasmában aktin filamentumok is találhatók, szerepük a vérlemezke aktiválódása során létrejövő alakváltozásban, és az alvadék retrakciójában van (49).

Élettani körülmények között a thrombocyta inaktív formában, de működő, azonnali adhézióra és aktivációra képes GP-IIb/IIIa és GP-VI receptorokkal kering az érpályában, surveillance, sérülés-monitorozási jelleggel. A sebzéshez társuló vérzésben („kórélettani élettan”) a thrombocyta aktiválódik, és aggregációs, koagulációs, antifibrinolyticus folyamatokat indítanak, illetve támogatnak. Először, és kisebb sérülésnél a primer haemostasist képviselve aggregációjukkal thrombocyta dugót alakítanak ki. Később, illetve ennek elégtelensége esetén a szekunder haemostasis részeként, a plazma koagulációs faktorok szimultán részvétele mellett két fontos szerepet látnak el: celluláris kontrollként biztosítják az alvadék kialakításának lokalizációját, másrészt facilitálják a fibrin kialakulását. Másik szerepük mechanikai, mert a fibrinsálak térszerkezetének vázát képezik, és a bennük lévő kontraktilis elemekkel hozzájárulnak az alvadék retrakciójához (30,29,1). Ez a két szerep az alvadék kialakulása során időben és térben megoszthatja a sérülés helyén aktiválódó és aggregálódó vérlemezkéket. A

centrális, korán érkező és aktiválódó thrombocyta elsődlegesen Ph-S képző, koagulációs aktivitást facilitáló populációt képeznek, a később, egyre perifériásabban érkező thrombocytaéknál a GP-IIb/IIIa receptor expresszió, és a mechanikai szerep dominál (49).

A thrombocyta haemostasisban gyakorolt működése három lépésre tagolható.

1) Thrombocyta-adhézió

- A thrombocyta-adhézió a thrombocyta kapcsolódása más struktúrákhoz.
- A plazmában cirkuláló inaktív vWF a sérülés miatt szabaddá váló collagenhez kapcsolódik, „horgonyt vet”. Az áramló vér nagy nyíró erőt gyakorol rá, ezért széthajtodik, ULvWF-ként aktiválódik, és kapcsolódik a thrombocyta GP-Ib-V-IX receptorához. A [GP-Ib-V-IX – ULvWF – collagen] komplex hídként kapcsolja a vérlemezket az érsejt helyére. A vérárammal érkező, még inaktív thrombocyta az integrin családba tartozó egyéb receptorok (pl. GP-Ic/IIa) révén direkt is kapcsolódhatnak a szabaddá vált matrix fehérjékhez (fibronectin, laminin, vitronectin). Az adhézió a GP-Ib-V-IX receptor révén transiens intracelluláris Ca^{2+} emelkedést okoz thrombocytaiban, de ez önmagában még nem lenne elég az aktivációs változások elindításához (30, 29, 50, 1).

2) Thrombocyta-aktiváció

- A vérlemezke aktivációja az intracelluláris Ca^{2+} erős és tartós megnövekedésének hatására elinduló összetett, energiaigényes folyamat, mely magába foglalja a vérlemezke aktív alak-, és membránszerkezet változását, valamint a tárolt, és ad hoc szintetizálódó mediátorok szintén energia igényes véráramba kerülését.
- A vérlemezke aktivációját elsődlegesen az adhézió folyamata indítja el. A [GP-Ib-V-IX – ULvWF – collagen] komplex lehetővé teszi a [GP-VI – collagen] kapcsolat kialakulását, mely az intracelluláris Ca^{2+} erős és tartós megnövekedésének legfontosabb előidézője. Másodlagos okok közé tartozik a már elindult alvadási folyamat „termékeinek” pozitív feed-back jellegű, aktivációt fokozó hatása. A legfontosabbak ezek közül a thrombin a PAR-1-, az ADP a P2Y₁- és a P2Y₁₂-, valamint a TXA₂ a TXA₂-receptoron. Erős agonistának számít a collagen, a thrombin, közepes erősségűnek az ADP és a TXA₂, gyengének az epinephrin, PGE₂, serotonin (1). Az aktivációhoz vezető tényezők párhuzamosan, egymást erősítve működnek. A vér megváltozott belső súrlódása, az artériás plakk okozta helyi súrlódás-növekedés megnöveli a nyíró erőket, ez

1. táblázat

A thrombocyták élettani haemostasis szempontjából legfontosabb receptorai és ligandjai

Receptor típusa	Megjegyzés	Ligandok
Adhézió receptorai		
GP-Ib-V-IX	vWF (immobilis)	„Munka receptor-collagen kötés”. Sok van a thrombocytán (~40 000 / vérlemezke). Más ligandjai is vannak (pl. P-selectin → gyulladás).
GP-Ic-IIa	Fibronectin, laminin, vitronectin	A thrombocyták direkt is kapcsolódhatnak a szabaddá vált matrix fehérjékhez
Aktiváció receptorai		
GP-VI	Collagen GPO (immobilis), laminin (immobilis)	„Információs receptor-collagen kötés”. Legfontosabb aktiválási szignál képző receptor, ehhez fontos a lehorgonyzás a GP-Ib-V-IX révén.
PAR-1	Thrombin (szolubilis)	Alacsony thrombin koncentrációnál már aktiválódik, gyors folyamatként.
PAR-4	Thrombin (szolubilis)	Magas thrombin koncentrációnál már aktiválódik, lassabb folyamat.
P2Y ₁	ADP (szolubilis)	Az aktiváció kezdetén aktív.
P2Y ₁₂	ADP (szolubilis) <i>ticlopidin, clopidogrel</i> (szolubilis farmakon)	Az aktiváció későbbi szakaszában aktív, (második hullám mediátor), farmakológiai célpont.
TXA ₂	TXA ₂ (szolubilis)	Fontos második hullám mediátor.
α _{2A}	Epinephrin	Az előbbi aktivációs hatások potencírozása.
EP3	PGE ₂	
Serotonin 2A	Serotonin (szolubilis)	
Aggregáció receptorai		
GP-IIb/IIIa (α _{IIb} -β ₃)	Fibrinogén (szolubilis) <i>tirofiban, eptifibatide</i> (szolubilis farmakon)	Nyugalomban affinitása alacsony, csak az aktiváció után funkcionál. Számuk nagy (40-80 000 / vérlemezke), ezért magas spontán (akut fázis reakcióban), vagy terápiás fibrinogénszint maszkírozni képes a thrombocytopenia hatását! Az <i>abciximab</i> monoklonális antitest a GPIIb/IIIa receptor ellen.

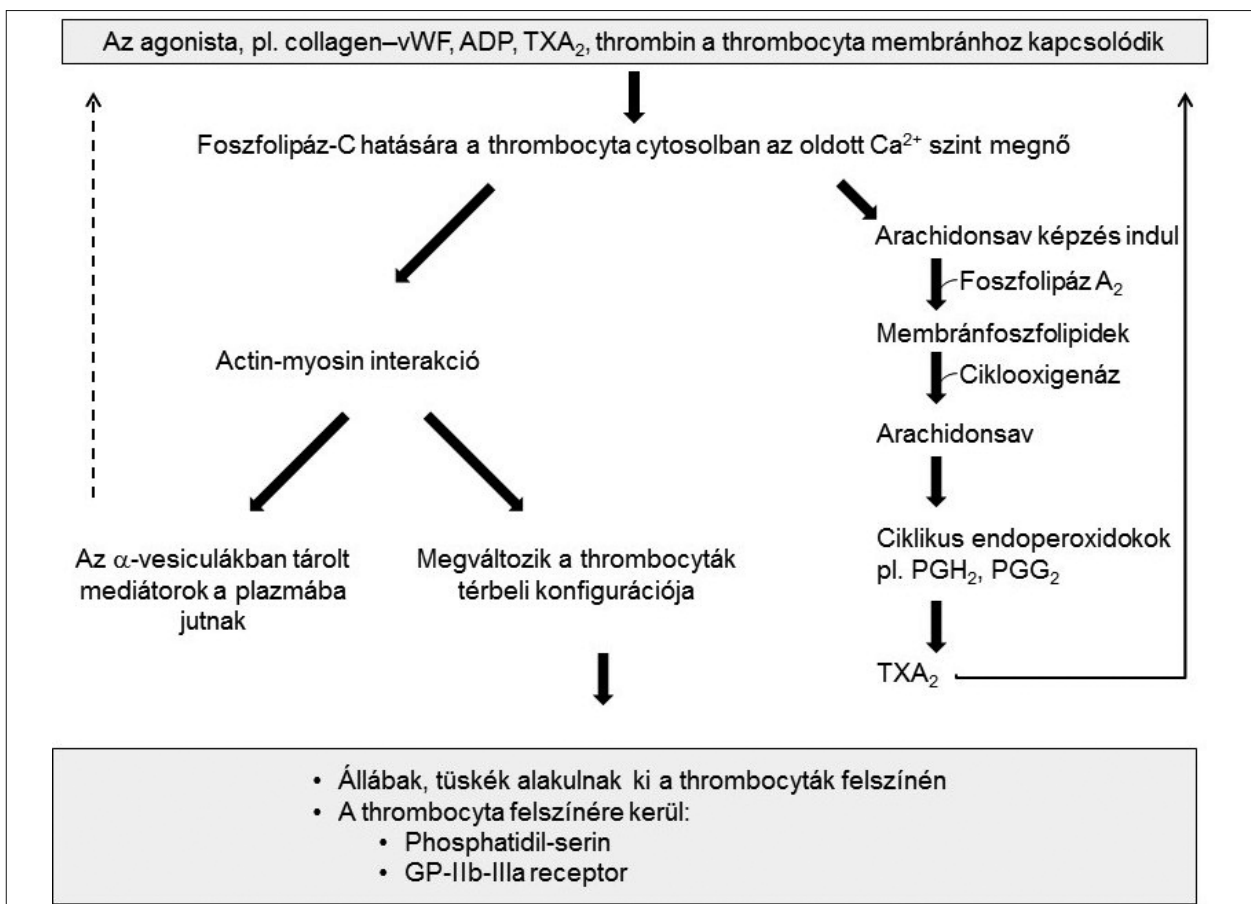
aktiválja a vWF-t, a hatalmas molekulára tapadva (profán, de szemléletes; mint régen a legyek légyragasztón, vagy Mikszáth-tal játékosabbá téve, a „légyvesztő papiroszon” (51) aktiválódhatnak a thrombocyták definitív érserülés nélkül is. Aktivációhoz vezethetnek extrém fizikai megterhelések is (52).

- Az aktiváció során a thrombocytában jól definiálható morfológiai és fiziológiai változások indulnak. A vérlemezke alakváltozása következtében a sima, szférikus felszín állabak, tüskék váltják, melyek a vérlemezkek (és majd a fibrinszálak) mechanikai összekapcsolódását segítik. Szintén a vérlemezke térbeli változása következtében a felszínre kerül az aggregációhoz szükséges GP-IIb/IIIa receptor. Megváltozik a thrombocyta membránszerkezete: a diffúzan, enyhén negatív töltés phosphatidil-serin (Ph-S) (és kisebb mértékben phosphatidil-etanol, PhE) felszínre kerülésével lokálisan erősen nega-

tívvá válik. A Ph-S lehetővé teszi, hogy a közben, a helyi plazma kompartmentben kialakult „tenase” és „prothrombinase” komplexek enzimfolyamatai ezen a „munkapadon” 5-7 nagyságrenddel gyorsabban menjenek végbe! A thrombocyta α- és dense granulumaiban tárolt kész mediátorok kido-bódnak, helyi plazma-koncentrációjuk megnő, további vérlemezkéket vonzanak a helyszínre, és egyben rögtön aktiválják is őket. Autocrin agonista TXA₂ szintézis indul el. A kész arachidonsav-származék azonnal a plazmába szekretálódik, és egyrészt lokális vasoconstrictiót, másrészt további thrombocyta migrációt és aktivációt okoz (1. ábra) (30,29,1).

3) Thrombocyta-aggregáció

- A thrombocyta-aggregáció a thrombocyták egymáshoz történő kapcsolódása.
- A GP-IIb/IIIa receptorok bivalens ligandja, a fibrinogén mint híd köti össze a vérlemezkéket.



1. ábra: A thrombocytá aktiválás során kialakuló legfontosabb biokémiai változások

Járulékosan thrombospondin is részt vehet az aggregációban, melynek eredményeképp egyre nagyobb számú vérlemezke csapódik össze, és vesz részt a lokális folyamatban.

III. Vérplazma

A.) Plazma koagulációs faktorok.

A plazma koagulációs faktorok különféle, májban szintetizálódó glycoproteinek, enzim prekurzorként, inaktív zymogénként keringenek a vérben (53,54). Aktiválásuk után többségük (prothrombin, VII-faktor, IX-faktor, X-faktor, XI-faktor, XII-faktor) biokémiai funkciójuk alapján serin proteáz enzimmé válik, úgy, hogy egy serin aminosav a felszínükre kerül. A V-faktor és a VIII-faktor önmaga nem rendelkezik enzimaktivitással, de a serin proteázok működését kofaktorként segítik. Élettartamuk 5 óra – 6 nap, többnyire 2-3 nap. A faktorokat 1959 óta római számmal jelölik, ez felfedezésük idejét tükrözi, nem a cascade-ban betöltött szerepét. (A IV-faktor a kalcium ion volt, ezt, és a VI-faktort, ami az V-faktor részének bizonyult, ma nem használják.)

- I-faktor, fibrinogen. Az összes koagulációs faktor 95%-t a fibrinogén teszi ki. Akut fázis fehérje, ezért plazma szintje (súlyos) stressz után megnő.

Thrombin hatására három fázisban fibrin hálóvá alakul. A proteolyticus fázisban a thrombin a fibrinogénből N-terminális, centrális támadásponttal A és B fibrinopeptidet hasít le. A polimerizációs fázisban a fibrin monomerek laza ionos kötések révén hosszú, vékony láncokat alkotnak. A stabilizációs fázisban az egyidejűleg aktiválódó (szintén thrombin szubsztrát) XIII-faktor a fibrinláncok között stabil kovalens kötések hoz létre, sőt a fibrinláncok mellé antifibrinolyticus α_2 -antiplasmin kapcsol. A fibrinogen másik fontos funkciója, hogy változatlan formában a GP-IIb/IIIa receptorok közötti hidak képzésével a thrombocytá aggregáció kofaktora.

- II-faktor, prothrombin. Szintézise során K-vitamin mediált posttranslatios carboxylatio teszi lehetővé az aktivált thrombocytá membrán Ph-S-hez való kapcsolódást, s így a véralvadási cascade említett, 10^5 - 10^7 -szeres (!) gyorsulását. A folyamat carboxylatio nélkül is végbemegy, de nagyon lassan. Ez elméletileg kvantitatív változás, de a több nagyságrendi különbség miatt gyakorlatban kvalitatív változásként értékelhető. Amikor az aktivált X-faktor aktiválja a prothrombint, akkor az aktív proteáz thrombin mellett a prothrombin fragment₁₊₂ keletkezik, mely a plazmában (értstd:

betegben) zajló koagulációs aktivitás markere (v. ö. d-dimér a fibrinolysisben) (55).

- (III-faktor), szöveti faktor (TF), thromboplastin. Az EC kivételével minden sejt membránján fellelhető, mely normálisan nem érintkezik a vérárammal. Sérülés helyén kerül kapcsolatba a vérrel, aktivációt nem igényel. Kulcsfontosságú, mert az alvadási folyamat iniciálása (TF bekerül a vérbe), lokálisan tartása (TF csak itt kerül a véráramba), és demarkálódása (TF elfogy, mert az alvadék lefedti a forrását) a szöveti faktorhoz kötött.
- V-faktor. Máj és thrombocyta is termeli. Nem rendelkezik enzim aktivitással. A Xa-faktor kofaktora a prothrombin aktiválásában, a „prothrombinase” komplexben.
- VII-faktor. A szintézise utáni K-vitamin dependens carboxylatio elengedhetetlen a hatékony működéséhez. Lassú véráram mellett direkt, normális keringés mellett a IX-faktor aktiváláson keresztül aktiválja a X-faktort, mely thrombin képződéshez vezet. Ez azonban még kis mennyiségű thrombin, tulajdonképpen jeladás, ez a „szignál thrombin”, kevés lenne ahhoz, hogy a fibrinogénből kellő mennyiségű fibrin jöjjön létre. A nagymennyiségű „munka thrombin” csak saját pozitív feed-back erősítése után keletkezik (ld.: lejjebb).
- VIII-faktor, antihemophiliás faktor. A fibrinogénhez hasonlóan akut fázis fehérje. Nem rendelkezik enzimaktivitással, a „tenase” komplexben a IX-faktor kofaktoraként segíti elő X-faktor faktor aktiválását, mely során az előbb jelzett nagy mennyiségű „munka thrombin” keletkezik.
- IX-faktor, Christmas faktor. K-vitamin dependens, a X-faktor aktiválásában vesz részt mindkét tenase komplexben.
- X-faktor, Stuart-Prower faktor. K-vitamin dependens. A „tenase” komplex részeként az aktivált thrombocyta membrán Ph-S komponenséhez kapcsolódik.
- XI-faktor, plazma thromboplastin antecedens faktor. A IX-faktort és a XII-faktort aktiválja.
- XII-faktor, Hagemann faktor. Összetett mechanizmusokon keresztül többféle feladatot lát el.

1. Negatív töltéssel rendelkező, idegen, nem endotheliális felszín aktiválja, és a XIIa-faktor a XI-faktoron keresztül az alvadási cascade-ot beindítja. Beültetett érprotézisek, mechanikai billentyűk esetén, extracorporális keringéssel járó szívűtétek során feltétlenül számolnunk kell valóságos, alvadást elindító képességével. A diagnosztikus vizsgálatokban is „szerepe van” (aPTT).

2. Ha a XII-faktort endothelhez kötött cysprotease-k aktiválják, akkor a prekallikrein→kallikrein, majd a HMWK→HMWKa átalakulás révén brady-

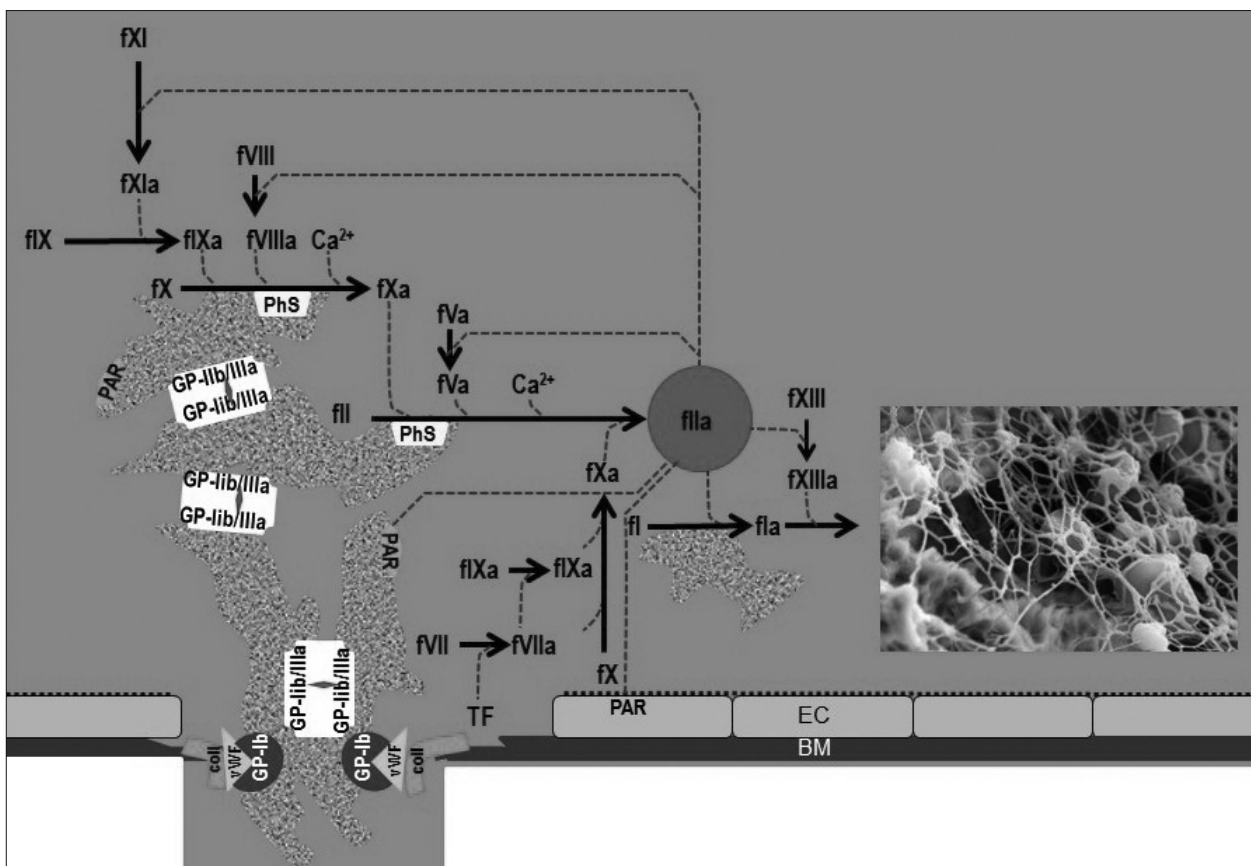
kinin felszabadulás nő, vasodilatatio alakul ki. Az XIIa-faktor a komplement rendszert is aktiválja, következményes histamin felszabadulással (C3a révén), illetve az IL1, PGE₂, PAF, TXA₂, TNFα kibocsátás is nő (C5a által).

3. Az XIIa-faktor fokozza a fibrinolysist is, a plasminogen→plasmin és a prourokinase→urokinase átalakulás fokozásával.

- XIII-faktor, fibrinstabilizáló faktor. A máj és a thrombocyta állítják elő. A thrombin szubsztrátja, az aktív formának nincs protease tulajdonsága, kovalens kötéseket hoz létre a fibrin monomerek közt, és fibrinszálakhoz antifibrinolyticus α₂-antiplasmin kapcsol (56).

A plazma koagulációs apparátusának „rendeltetészerű” működését egy sérülés modellszerű bemutatásával legkönnyebb bemutatni (2. ábra). Az alvadék létrejöttének folyamatát három fázisra osztjuk; iniciáció, amplifikáció, propagáció (7). További lépések szükségesek a stabil alvadék kialakulása érdekében (2. táblázat).

- Iniciációs fázis. A sérülés a vascularis endothel folytonosságát megszakítja és a subendotelialis struktúrák (kötőszöveti sejtek, izomsejtek stb.) által hordozott TF a vérbe kerül. A TF azonnal aktiválja az addig inaktívan keringő VII-faktort, ez direkt módon, vagy IX-faktor aktiváláson keresztül kevés Xa-faktort hoz létre, ez kis mennyiségű thrombin generációjához vezet. Ez a kis mennyiség még kevés fibrint eredményezne, ez a „szignál thrombin”.
- Amplifikációs fázis. A kevés thrombin pozitív feed-back mechanizmussal önmaga előállítását gyorsítja fel. A PAR-1 receptorok révén az EC vWF és ADP kibocsátását növeli, és aktiválja a thrombocytaikat. A vérlemezkék autocrin agonistákkal (ADP, TXA₂), inside-out szignállal további thrombocyta aktivációját, aggregációját indítják el. A thrombin lehasítja a VIII-faktort a vWF-ről, majd aktiválja, és aktiválja a V-faktort és XI-faktort. Az amplifikációs fázis célja nagy mennyiségű thrombin (majd fibrin) létrehozásának megteremtése a lassan elszigetelődő TF nélkül is.
- Propagációs fázis. Az amplifikáció során előkészített „kellékekből” összeállt (VIII-faktor – IXa-faktor – Ca²⁺ – X-faktor) „tenase” és (V-faktor – Xa-faktor – ADP – Ca²⁺) „prothrombinase” komplex a thrombocyta membrán Ph-S-hez kapcsolódva robbanásszerű thrombin generációhoz vezet. A lokális thrombin generáció 500-szorosára nő (57). A már nagy mennyiségű thrombin hatására exponenciálisan növekvő mennyiségben képződik fibrin. Kialakul az alvadék: a fibrin hálóban „thrombocyta pókok” és „hálóba akadt vörösvérsejtek” vannak.



2. ábra: Érsérülés következtében kialakuló véralvadási folyamat összegző rajza, a „cell based model”. A primer haemostasist a vasoconstrictio és a thrombocytá aggregáció képezi, a szekunder haemostasist a plazma koagulációs cascade-jának kapcsolódó aktiválódása jelenti. A plazma alvadási láncreakciója a sebzésből a keringésbe jutott TF-hoz kötött, mely kevés thrombin keletkezésén át (iniciáció) nagy mennyiségű thrombin képződéséhez vezet (amplifikáció), s ez okozza a kellő mennyiségű fibrin szálcák kialakulását (propagáció). Kiemelendők a sejt-felszíni kontroll (thrombocyták és EC), és a három fő alkotó rendszer között húzódó kapcsolatok. Rövidítések magyarázata a szövegben.

- Stabilizációs fázis. Az alvadék 30-60 percen belül megerősödik, melyben a thrombin által aktivált XIII-faktornak van fontos szerepe.
- Terminációs fázis. A thrombus képződés lelassul és abbamarad, amikor új TF már nem kerül lokálisan a vérbe.
- Demarkációs fázis. Az alvadék kialakulásának utolsó fázisát a viszonylag éles szélekkel történő elhatárolódás képezi.

Az alvadási folyamat végén tehát a vérzés megáll, mert a sebzés ideiglenesen egy éles szélű thrombussal le van fedve. A későbbiekben a terület keringésének helyreállítása, revitalizálás történik. (v.ö.: csernobili szarkofág...)

B.) A plazma antikoagulációs tényezői.

- Az antithrombin megköti a thrombint, ezzel létrehozza a (thrombin–AT) komplexet (TAT), ez a folyamat 1000-szeresére gyorsul fel heparin jelenlétében, az (AT–thrombin–heparin) komplex kialakulása révén. Az AT kisebb affinitással, de a XIIa-, XIa-, Xa- és IXa-faktort is inaktíválja (7,43).

- A heparin-kofaktor-II (HC-II), vagy „minor antithrombin”, az antithrombinnal homológ, a heparin kofaktoraként részt vesz a thrombin inaktíválásában (heparin-kofaktor-II – thrombin – heparin) komplex kialakulásával.
- A protein C a májban szintetizálódó antikoagulációs regulátor fehérje. A szintézishez K-vitamin szükséges, és ez az oka a kumarin terápia kezdetekor tapasztalható esetleges, átmeneti fokozott alvadási állapotnak, mivel a PC szintézise kumarinra érzékenyebben reagál, mint az alvadási faktoroké. Lokális alvadási folyamat eredményeképpen a vérkeringésbe került, és messze elúszott thrombint az ép érszakasz endothel sejtjének felületén található thrombomodulin (TM) megköti, ez aktiválja a protein C-t, mely az endothel sejt felületén lévő protein C receptorhoz kapcsolódik. A (TM–thrombin–PCR–PCa) komplex tehát két ponton kapcsolódik az ép endothelhez (TM, PCR), és az IIa-, az Va-, és VIIIa-faktort „vonja ki” a keringésből, ott, ahol „már nagyon nincs rájuk szükség”, tehát a sebzésmentes területeken (7,43).

2. táblázat

**Érsérülés következtében kialakuló véralvadás („cell based model”)
egyes lépéseinek egymáshoz való viszonya térben és időben.**

Sérülés helyén					Máshol az ér pályájában
	EC	Thrombocyta	Plazma		EC és plazma
	Aggregációs Koagulációs Fibrinolyticus aktivitás	Koagulációs aktivitás	Koagulációs aktivitás	Fibrinolyticus aktivitás	Antikoagulációs aktivitás
Iniciáció	(collagen) vWF PAI-1 > t-PA	adhézió	(TF) Kevés thrombin generáció (III-VIIa- (IXa)Xa)	-	TF elimináció: (TFPI-Xa), (TFPI-VIIa-TF)
Amplifikáció	IXa PAI-1 > t-PA	adhézió, aktiváció (állábak, Ph-S, degranuláció)	Sok thrombin keletke- zésének feltételei IXa, Va, VIIa,	-	A messzire került aktív faktorok eliminációja: (TM-IIa-PCR-PCa), (heparan-AT-throm- bin)
Propagáció	t-PA > PAI-1	aktiváció, aggregáció	Thrombin robbanás, fibrinszálak jönnek létre (IIa→Ia)	Plasminogen-plasmin átalakulás	
Stabilizáció	t-PA > PAI-1	aggregáció	Erős fibrinháló, (XIIIa) Lokális alvadék	Fibrinolyticus aktivi- tás indul	
Termináció	t-PA > PAI-1	aggregáció	Elfogy a TF, megáll az alvadási cascade	Ffibrinolyticus aktivi- tás, az alvadék éles szélét képezi, méretét csökkenti	
Demarkáció	t-PA > PAI-1	aggregáció	-	-	

- A protein S növeli az PCa Va- és VIIa-faktor hatástalanító képességét, és a Xa faktorról irreverzibilis komplexet képez. Lehorgonyozza az aktivált protein C-t a trombocyták membránjára.

A plazma antikoagulációs faktorok (AT, PC, PS) működésének lényege, hogy a véráramba, különös tekintettel az áramlás irányába eső lokális microcirculációba került aktív alvadási faktorokat (IIa-, Va-, VIIa-, VIIIa-, IXa-, Xa-, XIa-faktorok) inaktiválják, ott ahol az endothel már ép (TFPI, TM-PCR, heparan). Tehát a „rosszkor, rossz helyen” lévő aktív alvadási faktorok kiszűrésével a véralvadás természetes korlátozó tényezőiként kisebb traumatikus hatására, testszer-
te kialakuló intravascularis thrombosis kialakulását gátolják meg (3. ábra). Az antithrombin fontos scavenger funkciót is ellát krónikus érkárosodás esetén.

C.) A plazma fibrinolyticus folyamatokkal kapcsolatos tényezők.

- A plasminogen a májban szintetizálódik, a vérben szabadon keringő inaktív glycoprotein. A plasmin proenzime. A plasminogen a fibrin lysin-oldalláncához kapcsolódva az EC által secernált t-PA hatására aktiválódik a fibrin felületén plasminná.
- A plasmin a fibrinláncokká kapcsolódott fibrin monomereket „az összeépítéssel” ellentétben, fordítva, a C terminális végüknél perifériás támadásponttal bontja szét. A plasmin csak lokálisan, a szubsztrátjához kapcsolódva, működve tud létezni,

a keringésbe került szabad plasmin az α_2 -antiplasmin azonnal elbontja.

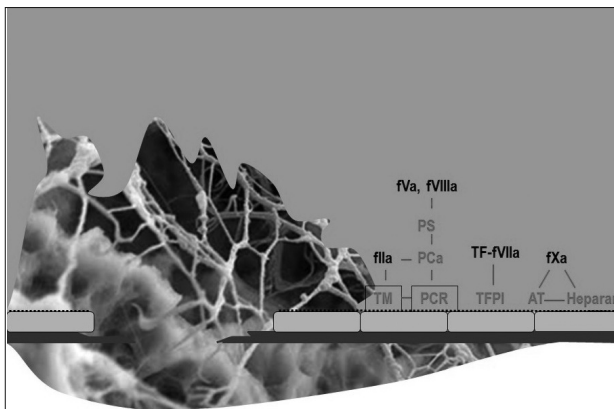
- Elastase, amely a polymorph magvú granulocytákból származik. Kevésbé hatékony, mint a plasmin, de „mindenevő”, hasítja az alvadási faktorok egy részét, és az antithrombint is.

A fibrinolysis mechanizmusa.

- Endogen, extrinsic fibrinolysis esetén az endothelből származó, és folyamatosan keletkező szöveti plasmin aktivátor (t-PA) kibocsátás megnő, és a szintén egyenletesen kibocsátott PAI-1-el kialakult egyensúlyi helyzet az előbbi javára tolódik el. A vérben keringő plasminogen a fibrin lysin-oldalláncához kötődik, és – helyben – plasminná alakul. Ez felerősíti a t-PA szintézisét, s még több plasmin alakul ki (pozitív feed-back). Maga a t-PA az átalakításhoz kofaktort igényel, ez lehet az EC felszíne, vagy maga a fibrin (54,28) (4. ábra).
- Endogen, intrinsic fibrinolysis alkalmával a folyamatot a kallikrein, vagy az XII-a faktor triggereli, szintén pozitív feed-back mechanizmussal.
- Exogen fibrinolyticus folyamatok közé a streptokinase, urokinase, APSAC stb. által kiváltott, terápiás beavatkozások tartoznak.

A fibrinolyticus és a koagulációs rendszer szabályozása között hasonlóságok lelhetők fel.

- Az a tény, hogy kevés plasmin pozitív feed-back mechanizmussal felerősíti a t-PA, és ezen keresztül



3. ábra: A plazma antikoagulációs aktivitása, a faktorok működéséhez ép endothel szükséges

saját szintézisét, emlékeztet arra a „szervomechanizmusra”, mellyel a thrombin generáció történik.

- Az a tény, hogy t-PA hatásának erősödéséhez kofaktort igényel, pl. a szubsztát fibrinszálat, valamint, hogy a kész plasmin csak a fibrin felületén élet-, és munkaképes, mert szabaddá válva gyorsan elbontja a α_2 -antiplasmin, egyszerre biztosítja a fibrinolysis lokalizációját és terminációját, és emlékeztet a TF koagulációs folyamatokban betöltött szerepére („fibrin based fibrinolysis”).

D.) A plazma antifibrinolyticus tényezői.

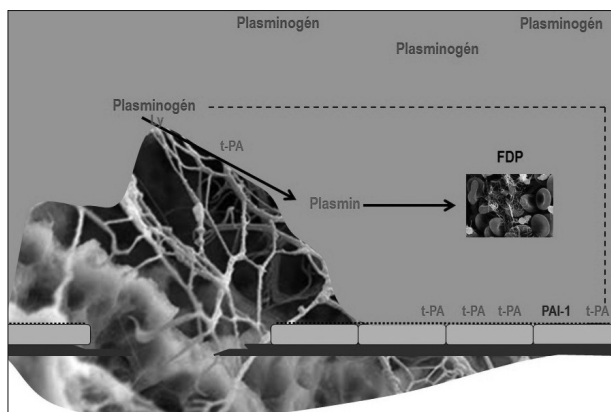
- Az α_2 -antiplasmin scavenger funkciót betöltő protease, a plazmában a szabad plasmin azonnal elbontja.
- A thrombin aktivált fibrinolysis inhibitor (TAFI) zymogenként keringő glycoprotein, melyet thrombin aktivál (58).

Az antifibrinolysis mechanizmusa.

- Az antifibrinolysis átmeneti és lokális jellegét maga a fibrin felület (v.ö. cell based koaguláció) és az EC lokális egyensúly eltolódása biztosítja t-PA-t felől PAI-1 termelése felé („fibrin based antifibrinolysis”).
- A TAFIa kötődik a plasminhoz, illetve lehasítja a fibrinről a C-terminális lysin oldalláncokat, tehát a plasminogénnek nem is lesz helye, hogy a fibrinhez kötődjön (58).
- Bármilyen úton létrejött plasmin vagy a fibrin C terminális lysis oldalláncához kötődik és dolgozik, vagy a véráramba kerül, és az α_2 -antiplasmin azonnal bontja. (Nincs más alternatívája, dolgoznia kell...)

IV. Reológiai viszonyok

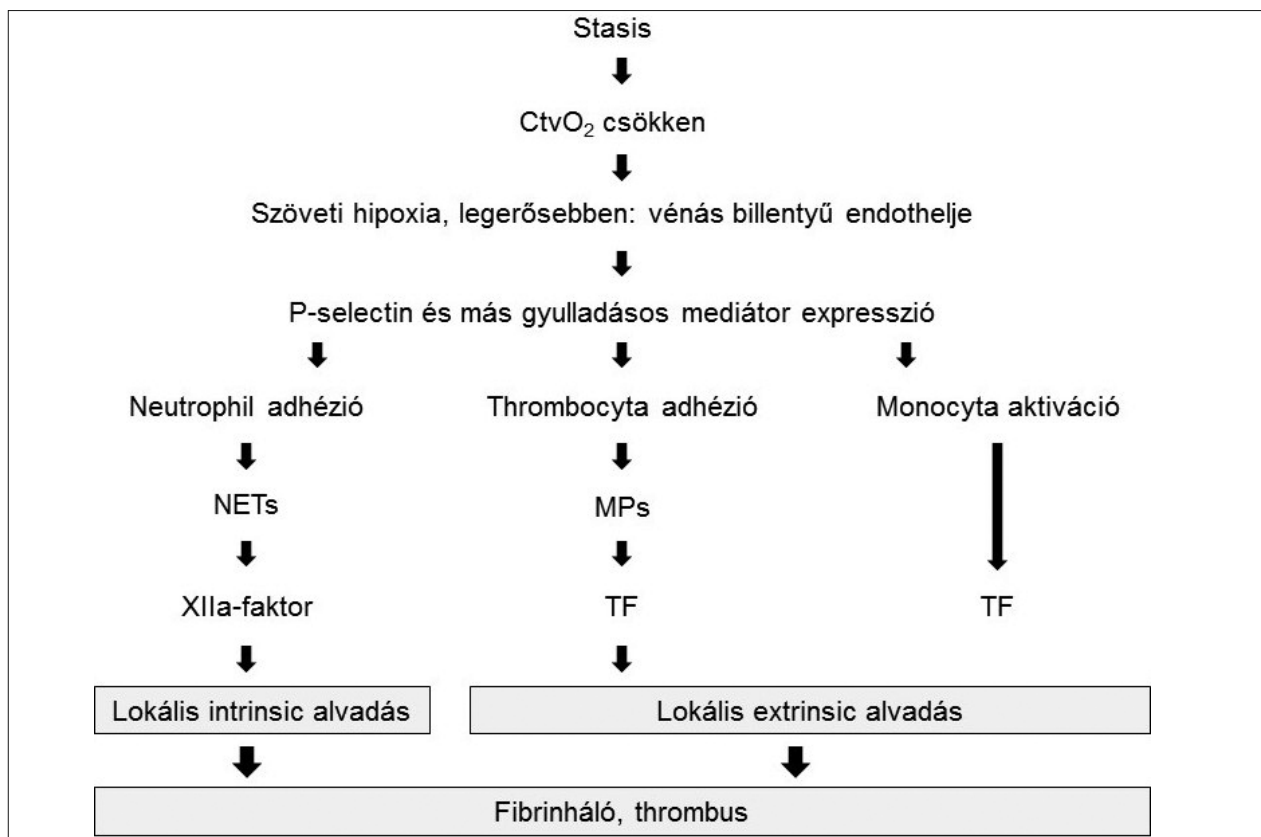
A véralvadás járulékos patogenetikai tényezőjeként foghatók fel a vér reológiai tulajdonságai, mert változásai normális haemostasis mellett is az aggregáció, koaguláció, és fibrinolyticus folyamatok túl-



4. ábra: A plazma fibrinolyticus aktivitása többszörösen szabályozott és helyhez kötött folyamat.

súlyához vezethetnek (59). A szélsőségesen megváltozott áramlási viszonyok – a túl nagy, és túl kicsi áramlás – egyaránt thromboticus szövödmények lehetőségét rejtik magában.

- Nagy sebességű áramlás során létrejövő nyírófeszültség (shear stress) egyenesen arányos a vér viszkozitásával és a nyírási sebességgel, mely az egyes áramló folyadékrétegek sebességkülönbsége és a köztük lévő távolság arányával határozható meg. A nyírási sebesség annál nagyobb, minél nagyobb a centrális és fal-közeli folyadék-rétegek áramlási sebességének a különbsége, mindez minél kisebb átmérőjű csőben. A vér alkotóelemeit érő nyírófeszültség tehát nő, ha növekszik a vér viszkozitása, ha nő az ér centrális vérrétegeinek sebessége (pl. nő a perctérfog, vagy a regionális áramlás pl. coronaria steal miatt), vagy csökken adott centrális sebesség mellett a centrális és fal melletti, perifériás vérrétegek távolsága (pl. érszűkület). A nyírófeszültség növekedése ugyan fokozza az endothel antithromboticus aktivitását (PGI_2 , NO, t-PA szekréció nő), de a thromboticus folyamatokat is elindíthatja (60,61). A megnövekedett nyíró feszültség konformáció változást idéz elő a von-Willebrandt faktor hatalmas molekulájának szerkezetében. A széttekeredett ULvWF kapcsolódhat a trombocyták GP-Ib-V-IX receptorával, lehetővé téve a trombocyta aktivációt a GP-VI receptoron át (23).
- Kis sebességű áramlás, esetleg átmeneti stasis a vénás oldalon okozhat thrombosit. Pathomechanizmusában régebben a Virchow triászt (stasis, érfal sérülés, megnövekedett alvadási hajlam) tartották meghatározónak. A stasis a vénás keringési elégtelenségből fakad, az érfal sérülés lehet akár mikroszkopikus a feszülés miatt. A hyperkoagulabilitás pedig regionális, mert a stasis területén prokoagulációs eltolódást okoz, hogy a beúszott aktivált alvadási faktorok clearance-e nem megfelelő. Ennek oka talán az, hogy az aktivált prokoaguláns faktorok



5. ábra: A mélyvénás thrombosis kialakulásának mechanizmusa. A locus minoris resistentiae-t a vénás billentyű lemeze képezi, mert nincs benne vasa vasorum. A hipoxiás károsodás és a gyulladás valamint a véralvadás rendszere több ponton átfordul egymást: a neutrophil extracellular traps (NETs) az aktivált neutrophil granulocyták terméke, mely képes aktiválni a XII-s faktort, a hypoxia indukálta P-selectin expresszióra TF-t hordozó thrombocytá micropartikulumok (MPs) kerülnek a vérbe, melyek az extrinsic véralvadást indítják.

átlagos féléletideje hosszabb (53 óra), mint a három antikoaguláns rendszer komponenseié (23 óra) (62). A ma érvényes ismereteink szerint a vénás thrombosis kialakulásában a stasisnak, a lokális hipoxiának és a gyulladásos/thrombotikus kereszt-aktivációnak van (5. ábra) (63,41,64,23,1).

Rövidítések jegyzéke

ADAMTS-13: disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13
 ADAMTS-18: disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 18
 ADP: adenosin-diphosphat
 ADP-ase: adenosin-diphosphat-ase
 APSAC: acylated plasminogen streptokinase complex
 AT: antithrombin
 ATIII: antithrombin III
 cAMP: ciklikus adenosin-monophosphat
 cGMP: ciklikus guanosin-monophosphat
 Collagen GPO: collagen glycine-proline-hydroxyproline

CTO: krónikus totális okklúzió
 C3a: aktivált komplement-3
 C5a: aktivált komplement-3
 EC: endothel sejt
 ESL: endothelial surface layer
 GP: glycoprotein
 HESC: humán endometriális stromalis sejtek
 HC-II: heparin-kofaktor-II
 HMWK: nagy molekulásúlyú kininogén
 HMWKa: aktivált nagy molekulásúlyú kininogén
 IL 1: interleukin-1
 MT: masszív transzfúzió
 MV: masszív vérzés
 MPs: micropartikulumok
 NETs: neutrophil extracellular traps
 NO: nitrogén-monoxid
 PAF: platelet activating factor
 PAI-1: plasminogén aktivátor-1
 PAI-2: plasminogén aktivátor inhibitor-2
 PAR-1: protease activated receptor-1
 PAR-4: protease activated receptor-4
 PC: protein C
 PCa: aktivált protein C

PCR: protein C receptor
 PGE₂: prostaglandin E₂
 PGG₂: prostaglandin G₂
 PGH₂: prostaglandin H₂
 PGI₂: prostaglandin I₂
 PK: praekallikrein
 PF4: trombocita 4-faktor
 Ph-S: foszfatidil-serin
 Ph-E: foszfatidil-etanol
 POBA: plain old ballon angioplasty
 PS: protein S
 TAFI: aktivált fibrinolysis inhibitor
 TF: tissue factor, tromboplastin
 TFPI: tissue factor pathway inhibitor
 TM: trombomodulin
 TNF α : tumor nekrosis faktor alfa
 t-PA: szöveti plasminogen aktivátor
 TXA₂: thromboxane A₂
 u-PA: urokinase plasminogen aktivátor
 UPAR: urokinase plasminogen aktivátor receptor
 ULvWF: ultra large von Willebrandt faktor
 vWF: von Willebrandt faktor

Irodalomjegyzék

- Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W., Levi, M., et al.: New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*, 2013, **93**, 327-58.
- Riddel, J. P., Jr., Aouizerat, B. E., Miaskowski, C., et al.: Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2007, **24**, 123-31.
- Davie, E. W.: A brief historical review of the waterfall/cascade of blood coagulation. *J Biol Chem*, 2003, **278**, 50819-32.
- Davie, E. W., Ratnoff, O. D.: Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. *Science*, 1964, **145**, 1310-2.
- Macfarlane, R. G.: An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and Its Function as a Biochemical Amplifier. *Nature*, 1964, **202**, 498-9.
- Mann, K. G., Krishnaswamy, S., Lawson, J. H.: Surface-dependent hemostasis. *Semin Hematol*, 1992, **29**, 213-26.
- Hoffman, M., Monroe, D. M., 3rd: A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*, 2001, **85**, 958-65.
- Zimmerman, G. A., McIntyre, T. M., Prescott, S. M., et al.: The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis. *Crit Care Med*, 2002, **30**, S294-301.
- Leslie, M.: Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science*, 2010, **328**, 562-4.
- Kaplan, Z. S., Jackson, S. P.: The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, **2011**, 51-61.
- Semple, J. W., Italiano, J. E., Jr., Freedman, J.: Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*, 2011, **11**, 264-74.
- Yang, K. Y., Liu, K. T., Chen, Y. C., et al.: Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 levels predict outcomes of pneumonia-related septic shock patients: a prospective observational study. *Crit Care*, 2011, **15**, R11.
- Levi, M., van der Poll, T., Schultz, M.: Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients. *Semin Immunopathol*, 2012, **34**, 167-79.
- Jenne, C. N., Urrutia, R., Kubes, P.: Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int J Lab Hematol*, 2013, **35**, 254-61.
- Ware, J., Corken, A., Khetpal, R.: Platelet function beyond hemostasis and thrombosis. *Curr Opin Hematol*, 2013, **20**, 451-6.
- Guzzetta, N. A., Miller, B. E.: Principles of hemostasis in children: models and maturation. *Paediatr Anaesth*, 2011, **21**, 3-9.
- R, M.: Az érfal jelentősége a haemostasisban, in *Thrombosis és vérzékenység*, B. Z., Editor. 2006, Medicina: Budapest. p. 49-65.
- Pries, A. R., Kuebler, W. M.: Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol*, 2006, 1-40.
- Tarbell, J. M., Pahakis, M. Y.: Mechanotransduction and the glycocalyx. *J Intern Med*, 2006, **259**, 339-50.
- Pries, A. R., Secomb, T. W., Gaetgens, P.: The endothelial surface layer. *Pflugers Arch*, 2000, **440**, 653-66.
- Rosenberg, R. D., Aird, W. C.: Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 1555-64.
- del Zoppo, G. J., Hawkins, B. T.: Throwing out the thromboemboli. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 1282-4.
- Kwaan, H. C., Samama, M. M.: The significance of endothelial heterogeneity in thrombosis and hemostasis. *Semin Thromb Hemost*, 2010, **36**, 286-300.
- Furlan, M.: Von Willebrand factor: molecular size and functional activity. *Ann Hematol*, 1996, **72**, 341-8.
- Dong, J. F., Moake, J. L., Nolasco, L., et al.: ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood*, 2002, **100**, 4033-9.
- Schneider, S. W., Nuschele, S., Wixforth, A., et al.: Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, **104**, 7899-903.
- Yuan, H., Deng, N., Zhang, S., et al.: The unfolded von Willebrand factor response in bloodstream: the self-association perspective. *J Hematol Oncol*, 2012, **5**, 65.
- Gale, A. J.: Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol*, 2011, **39**, 273-80.
- Clemetson, K. J.: Platelets and primary haemostasis. *Thromb Res*, 2012, **129**, 220-4.
- Stegner, D., Nieswandt, B.: Platelet receptor signaling in thrombus formation. *J Mol Med (Berl)*, 2011, **89**, 109-21.
- Bennett, J. S., Berger, B. W., Billings, P. C.: The structure and function of platelet integrins. *J Thromb Haemost*, 2009, **7** Suppl 1, 200-5.
- Gerritsen, M. E.: Functional heterogeneity of vascular endothelial cells. *Biochem Pharmacol*, 1987, **36**, 2701-11.
- Dimmeler, S., Fleming, I., Fisslthaler, B., et al.: Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature*, 1999, **399**, 601-5.
- Pearson, J. D.: Endothelial cell function and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*, 1999, **12**, 329-41.
- Schaden, E., Saner, F. H., Goerlinger, K.: Coagulation pattern in critical liver dysfunction. *Curr Opin Crit Care*, 2013, **19**, 142-8.
- van Hinsbergh, V. W.: Endothelium--role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol*, 2012, **34**, 93-106.
- Turner, N., Nolasco, L., Tao, Z., et al.: Human endothelial cells synthesize and release ADAMTS-13. *J Thromb Haemost*, 2006, **4**, 1396-404.
- Zhang, X., Halvorsen, K., Zhang, C. Z., et al.: Mechanoenzymatic cleavage of the ultralarge vascular protein von Willebrand factor. *Science*, 2009, **324**, 1330-4.
- Li, Z., Nardi, M. A., Li, Y. S., et al.: C-terminal ADAMTS-18 fragment induces oxidative platelet fragmentation, dissolves platelet aggregates, and protects against carotid artery occlusion and cerebral stroke. *Blood*, 2009, **113**, 6051-60.
- Chu, A. J.: Tissue factor, blood coagulation, and beyond: an overview. *Int J Inflam*, 2011, **2011**, 367284.
- Malone, P. C., Agutter, P. S.: The aetiology of deep venous thrombosis. *QJM*, 2006, **99**, 581-93.
- Lwaleed, B. A., Bass, P. S.: Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. *J Pathol*, 2006, **208**, 327-39.
- Levi, M.: The coagulant response in sepsis. *Clin Chest Med*, 2008, **29**, 627-42, viii.
- Medcalf, R. L.: Fibrinolysis, inflammation, and regulation of the plasminogen activating system. *J Thromb Haemost*, 2007, **5** Suppl 1, 132-42.
- van Hinsbergh, V. W., van den Berg, E. A., Fiers, W., et al.: Tumor necrosis factor induces the production of urokinase-type plasminogen activator by human endothelial cells. *Blood*, 1990, **75**, 1991-8.

- 46 Thornton, P., Douglas, J.: Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2010, **24**, 339-52.
- 47 P, B.: A trombocyták szerepe a haemostasisban, in *Thrombosis és vérzékenység*, B. Z, Editor. 2006, Medicina: Budapest. p. 25-49.
- 48 Koseoglu, S., Flaumenhaft, R.: Advances in platelet granule biology. *Curr Opin Hematol*, 2013, **20**, 464-71.
- 49 Heemskerk, J. W., Matheij, N. J., Cosemans, J. M.: Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J Thromb Haemost*, 2013, **11**, 2-16.
- 50 De Candia, E.: Mechanisms of platelet activation by thrombin: a short history. *Thromb Res*, 2012, **129**, 250-6.
- 51 Mikszáth, K.: A genge szőke ember, in Szeged Könyve, M.K. Emlékbizottság, Editor. 1936, Révai Testvérek Irodalmi Intézet R.-T.
- 52 Hanke, A. A., Staib, A., Gorlinger, K., et al.: Whole blood coagulation and platelet activation in the athlete: a comparison of marathon, triathlon and long distance cycling. *Eur J Med Res*, 2010, **15**, 59-65.
- 53 Udvardy, M., Posan, E., Tornai, I.: (Hemostasis in liver diseases). *Orv Hetil*, 2000, **141**, 1003-8.
- 54 R, M.: A vérárvadási-fibrinolitikus rendszer, in *Thrombosis és vérzékenység*, B. Z, Editor. 2006, Medicina: Budapest. p. 1-25.
- 55 Ay, C., Vormittag, R., Dunkler, D., et al.: D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 4124-9.
- 56 Muszbek, L., Bereczky, Z., Bagoly, Z., et al.: Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol Rev*, 2011, **91**, 931-72.
- 57 Bolliger, D., Gorlinger, K., Tanaka, K. A.: Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology*, 2010, **113**, 1205-19.
- 58 Foley, J. H., Kim, P. Y., Mutch, N. J., et al.: Insights into thrombin activatable fibrinolysis inhibitor function and regulation. *J Thromb Haemost*, 2013, **11** Suppl 1, 306-15.
- 59 J, M.: A rheologia szerepe a haemostasisban, in *Thrombosis és vérzékenység*, B. Z, Editor. 2006, Medicina: Budapest. p. 65-75.
- 60 Ando, J., Yamamoto, K.: Vascular mechanobiology: endothelial cell responses to fluid shear stress. *Circ J*, 2009, **73**, 1983-92.
- 61 Chiu, J. J., Chien, S.: Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev*, 2011, **91**, 327-87.
- 62 Mari, D., Coppola, R., Provenzano, R.: Hemostasis factors and aging. *Exp Gerontol*, 2008, **43**, 66-73.
- 63 Bergan, J. J., Schmid-Schonbein, G. W., Smith, P. D., et al.: Chronic venous disease. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 488-98.
- 64 Esmon, C. T.: Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev*, 2009, **23**, 225-9.